

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-75576

(P2004-75576A)

(43) 公開日 平成16年3月11日 (2004.3.11)

(51) Int. Cl. ⁷

C07D 493/04

F 1

C07D 493/04

106C

テーマコード (参考)

4C071

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号

特願2002-235359 (P2002-235359)

(22) 出願日

平成14年8月13日 (2002.8.13)

(71) 出願人

000000206

宇部興産株式会社

山口県宇部市大字小串1978番地の96

(72) 発明者

白井 昌志

山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社宇部研究所内

(72) 発明者

新波 晃司

山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社宇部研究所内

(72) 発明者

古谷 敏男

山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社宇部研究所内

(72) 発明者

吉田 佳弘

山口県宇部市大字小串1978番地の5

宇部興産株式会社宇部研究所内

最終頁に続く

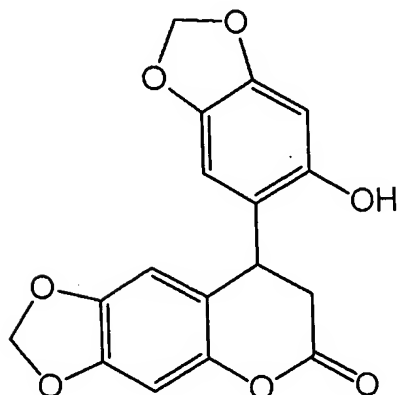
(54) 【発明の名称】 3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンの製法

(57) 【要約】

【課題】 セサモールから医薬品等の合成中間体として有用な3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンを高収率且つ簡便に製造する方法を提供することを課題とする。

【解決手段】 酸の存在下、セサモールと、3-アルコキシアクリル酸エステルとを有機溶媒中で反応させることにより、下式(1)に示される3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンを高収率且つ簡便に製造することができる。

【化1】



(1)

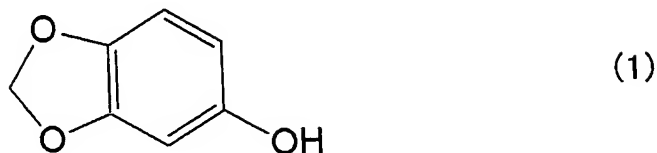
(2)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

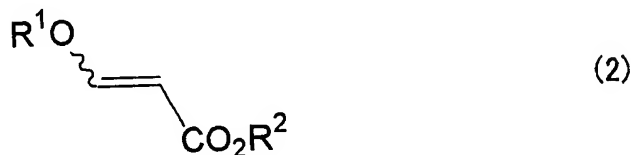
酸の存在下、式 (1) で示されるセサモールと、

【化 1】



一般式 (2) で示される 3-アルコシアクリル酸エステルとを有機溶媒中で反応させることを特徴とする、

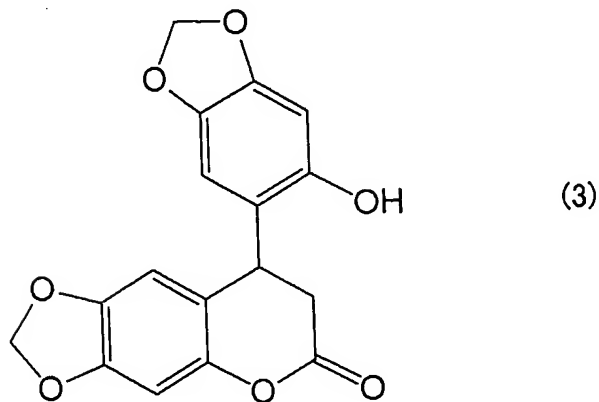
【化 2】



(式中、R¹ 及び R² は、炭素原子数 1～12 のアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基 (これらの基は各種異性体を含む) を示す。)

式 (3) で示される 3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンの製法。

【化 3】



【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、セサモールと 3-アルコシアクリル酸エステルから 3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンを製造する方法に関する。

3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリン、特に、3, 4-ジヒドロ-4-(3', 4'-3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンは、例えば、濃硫酸中で攪拌する

ことによって、コレステロール低下、血管補強、及び抗酸化作用を有することが知られているエスクレチン、4-メチルエスクレチン等のエスクレチン類 (特公昭 42-16626 号公報) の合成中間体として有用な化合物であるアヤピンに誘導することが出来る (Chem. Ber., 120, 373 (1987))。

【0002】

【従来の技術】

(3)

従来、セサモールから 3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシマリンを製造する方法としては、過剰量のリン酸存在下、セサモールと 3, 3-ジエトキシプロピオン酸エチルとを加熱反応させる方法が開示されている (J. Org. Chem., 27, 3083 (1962))。しかしながら、この方法では目的物の収率は 65 % と不充分である。また、過剰のリン酸を使用しているため、目的物の取得に多量の水が必要であり、このため生産性が悪くなること、多量の酸廃液の処理が必要であることなど、工業的製造法としては問題がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、即ち、上記問題点を解決し、高収率で簡便な 3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシマリンの製法を提供する。

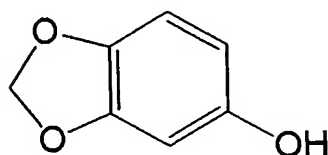
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明の課題は、酸の存在下、式 (1) で示されるセサモールと、

【0005】

【化 4】

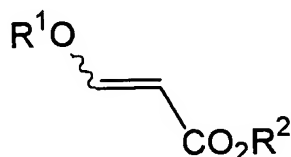


(1)

一般式 (2) で示される 3-アルコキシアクリル酸エステルとを有機溶媒中で反応させることを特徴とする、

【0006】

【化 5】



(2)

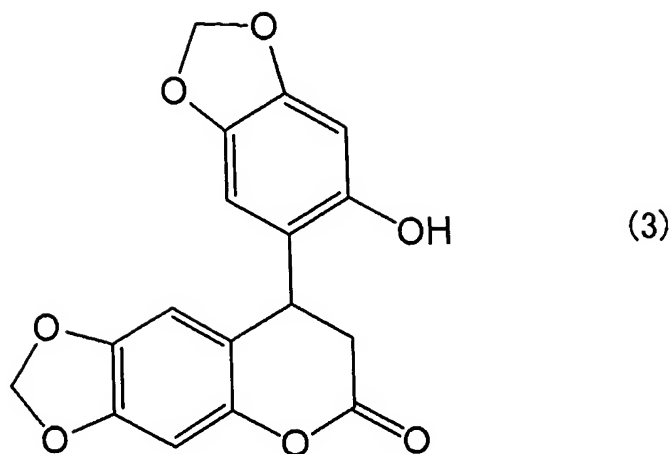
(式中、R¹ 及び R² は、炭素原子数 1 ~ 12 のアルキル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基 (これらの基は各種異性体を含む) を示す。)

式 (3) で示される 3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシマリンの製法によって解決される。

【0007】

【化 6】

(4)



【0008】

【発明の実施の形態】

本発明に使用される有機溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、エチルベンゼン、クメンなどの芳香族炭化水素類；クロロベンゼン、ブromoベンゼン、ジクロロベンゼンなどのハロゲン化芳香族炭化水素類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ジブromoエタンなどのハロゲン化脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、ジブromoエタンなどのハロゲン化脂肪族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類；アセトン、2-ブタノン、3-ペンタノン、2-ペンタノン、4-メチル-2-ペンタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノンなどのケトン類；N,N-ジメチルホルムアミド、1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；1,3-ジメチル-2-イミダゾリドンなどの尿素類；炭酸ジメチル、炭酸ジエチル類などの炭酸エステル類が挙げられるが、好ましくは芳香族炭化水素類又はハロゲン化脂肪族炭化水素類であり、更に好ましくはトルエン、塩化メチレンである。

【0009】

前記有機溶媒の使用量は、特に限定はされないが、セサモール1gに対して好ましくは1～50ml、更に好ましくは3～25mlである。また、これら溶媒は、単独又は二種以上を混合して使用しても良い。

【0010】

本発明の反応において使用される酸は特に限定されないが、鉱酸および/またはpKaが2以下の有機酸が好適に使用される。なお、本発明に記載したpKa（酸解離定数）は、著者：古賀元・古賀ノブ子・安藤亘 “有機化学用語辞典” 第3刷、朝倉書店（1995）P169-175に基づく値である。

上記鉱酸としては、硫酸、塩酸、硝酸、又はリン酸などが挙げられるが、好ましくは硫酸である。

また、pKaが2以下の有機酸としては、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などが好適に用いられる。

上記酸の使用量は、セサモール1molに対して好ましくは0.005～1.0mol、更に好ましくは0.01～2molである。

【0011】

前記式（1）で示される3-アルコキシアクリル酸エステルにおいて、R¹及びR²は同一或いは異なっても良く、置換基を有しても良い反応に関与しない基であり、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などの炭素数1～10のアルキル基（これらの基は各種異性体を含む）；シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基などの炭素数3～10のシクロアルキル基；フェニル基、トリル基、キシリル基、ナ

(5)

フチル基などの炭素数6～10のアリール基（これらの基は各種異性体を含む）；ベンジル基、フェニルエチル基、フェニルプロピル基などの炭素数7～12のアラルキル基（これらの基は各種異性体を含む）が挙げられる。なお、前記のR¹及びR²の好ましい態様としては、R¹及びR²はともにメチル基である。

【0012】

前記の3-アルコキシアクリル酸エステルの使用量は、特に限定はされないが、セサモール1モルに対して、好ましくは0.5～10モルであり、更に好ましくは0.5～5モルである。

【0013】

本発明は、例えば、窒素又はアルゴンなどの不活性ガス雰囲気にて、セサモール及び溶媒の混合液に、3-メトキシアクリル酸エステルと酸を添加するなどの方法によって行われる。その際の反応温度は、好ましくは0～200℃、更に好ましくは10～130℃である。

【0014】

本発明の反応は、通常、常圧下で行うが、必要ならば加圧又は減圧下で行っても良い。

【0015】

生成物は、例えば、反応終了後に析出した結晶を濾過することで容易に取得でき、カラムクロマトグラフィー及び再結晶などの一般的な方法によって分離精製される。

【0016】

【実施例】

次に、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンの収率は、次式に従って求めたものである。なお、分析は高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により行った。

【0017】

【数1】

3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンの収率（％）

$$= (3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンの\text{mol数})$$

$$\div (\text{仕込みセサモールのmol数}) \times 2$$

【0018】

実施例1

25mlの三口フラスコにセサモール1.38g（10mmol）を秤取り、トルエン10mlに溶解させた。攪拌しながら、3-メトキシアクリル酸メチル1.16g（10mmol, 1.0当量）を添加した後、濃硫酸0.098g（1mmol, 0.1当量）を添加した。25℃で5時間攪拌した後、析出した結晶を濾過した。濾過物を減圧乾燥し、白色結晶1.634gを得た。3, 4-ジヒドロ-4-（3', 4'-メチレンジオキシ-6'-ヒドロキシフェニル）-6, 7-メチレンジオキシクマリンの単離収率は99.6%であった。

【0019】

実施例2

25mlの三口フラスコにセサモール1.38g（10mmol）を秤取り、トルエン10mlに溶解させた。攪拌しながら、3-メトキシアクリル酸メチル1.16g（10mmol, 1.0当量）を添加した後、85%リン酸0.115g（1mmol, 0.1当量）を添加した。90℃にて1時間攪拌した結果、セサモールは完全に消失した（HPLC分析）。反応液にアセトニトリル300mlを加えて均一にし、HPLCで定量した結果、3, 4-ジヒドロ-4-（3', 4'-メチレンジオキシ-6'-ヒドロキシフェニル）-6, 7-メチレンジオキシクマリンの収率は95.4%であった。

(6)

【0020】

実施例3～7

実施例1において、使用する酸の種類をpKaが2以下の有機酸に変更し、酸の量、反応温度及び反応時間を変更した以外は、実施例1と同様に反応を行った。その結果および有機酸のpKaを表1に示す。

【0021】

【表1】

	酸	(当量)	pKa	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)	収率 (%)
実施例3	メタンスルホン酸	0.1	-1.86	60	2	96
実施例4	メタンスルホン酸	0.1	-1.86	25	8	90
実施例5	トリフルオロ酢酸	1	0.52	65	16	89
実施例6	p-トルエンスルホン酸	0.1	1.99	60	0.1	93
実施例7	p-トルエンスルホン酸	0.1	1.99	25	8	89

注) 酸の当量はセサモールに対する値

【0022】

実施例8

300mlの三口フラスコにセサモール10.00g(72.4mmol)を秤取り、塩化メチレン100mlに溶解させた。攪拌しながら、3-メトキシアクリル酸メチル16.81g(144.8mmol, 2当量)を添加した後、p-トルエンスルホン酸1.38g(7.2mmol, 0.1当量)を添加した。室温で4時間攪拌した後、析出した結晶を濾過した。濾過物を減圧乾燥し、白色結晶11.48gを得た。3, 4-ジヒドロ-4-(3', 4'-メチレンジオキシ-6'-ヒドロキシフェニル)-6, 7-メチレンジオキシクマリンの収率は97%であった。

【0023】

比較例1

25mlの三口フラスコにセサモール1.382g(10mmol)を秤取り、85重量%リン酸23.59g(204.6mmol)を添加した。攪拌しながら、3, 3-ジエトキシプロピオン酸エチル1.10g(5.8mmol, 0.58当量)を添加した。

25℃で30分間攪拌した後、90℃で1時間攪拌したところ、セサモールは完全に転化し(HPLC分析)、褐色で粘稠な反応液に変化した。

反応終了後、氷35gに反応液を注ぎ、析出した褐色結晶をろ取した。取得した結晶を、アセトニトリル300mlに溶解させ均一にし、HPLCで定量した結果、3, 4-ジヒドロ-4-(3', 4'-メチレンジオキシ-6'-ヒドロキシフェニル)-6, 7-メチレンジオキシクマリンの収率は39%であった。

【0024】

【発明の効果】

本発明により、セサモールと3-アルコキシアクリル酸エステル類を反応させて、高収率で3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンを製造することができる。

(7)

フロントページの続き

Fターム(参考) 4C071 AA01 AA08 BB01 BB05 CC13 EE04 FF17 GG03 HH04 JJ06
KK11 LL07

【要約の続き】

【選択図】 なし

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-075576

(43)Date of publication of application : 11.03.2004

(51)Int.Cl.

C07D493/04

(21)Application number : 2002-235359

(71)Applicant : UBE IND LTD

(22)Date of filing : 13.08.2002

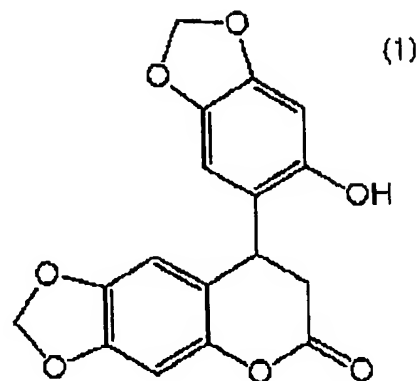
(72)Inventor : SHIRAI MASASHI
SHIBA KOJI
FURUYA TOSHIO
YOSHIDA YOSHIHIRO

(54) METHOD FOR PRODUCING 3,4-DIHYDRO-4-SUBSTITUTED-6,7-METHYLENEDIOXYCOUMARIN

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method for simply producing a 3,4-dihydro-4-substituted-6,7-methylenedioxy coumarin useful as a synthetic intermediate for a medicine, or the like, from sesamol in a high yield.

SOLUTION: This method for simply producing the 3,4-dihydro-4-substituted-6,7-methylenedioxy coumarin represented by formula (1) comprises reacting sesamol with a 3-alkoxyacrylic acid ester in the presence of an acid in an organic solvent.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

19.08.2004

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]



* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

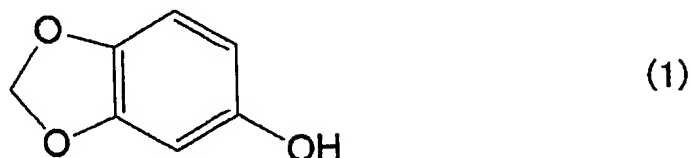
CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1]

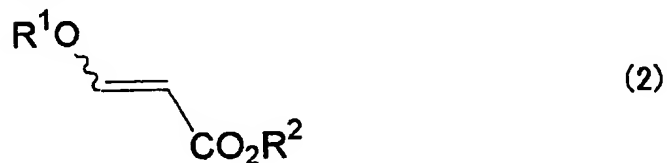
Sesamol shown by the formula (1) under existence of an acid,

[Formula 1]



It is characterized by making the 3-alkoxy acrylic ester shown by the general formula (2) react in an organic solvent,

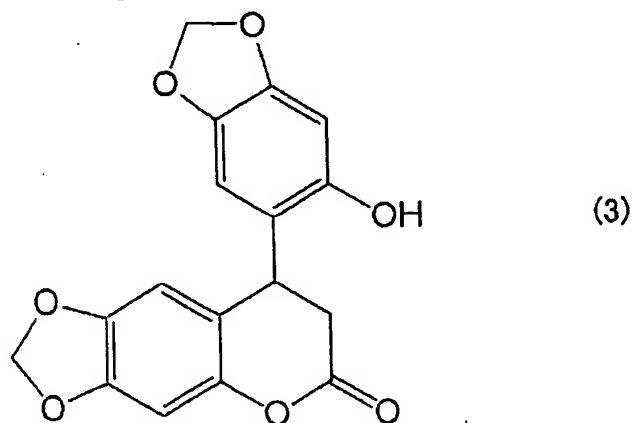
[Formula 2]



(R1 and R2 show the alkyl group of the carbon atomic numbers 1-12, a cycloalkyl radical, an aryl group, and an aralkyl radical (these radicals contain various isomers) among a formula.)

3 and the 4-dihydro-4-permutation -6 which are shown by the formula (3), the process of 7-methylene dioxy coumarin.

[Formula 3]



[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.*** shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention]

This invention relates to the approach of manufacturing 3, the 4-dihydro-4-permutation -6, and 7-methylene dioxy coumarin from sesamol and 3-alkoxy acrylic ester.

3, 4-dihydro-4-permutation -6, 7-methylene dioxy coumarin especially 3, 4-dihydro-4-(3', 4'-methylene dioxy -6'-hydroxyphenyl)-6, and 7-methylene dioxy coumarin is stirred for example, in concentrated sulfuric acid.

It can guide to the noise pin which is the compound useful as synthetic intermediate field of esculetin (JP,42-16626,B), such as esculetin and 4-methyl esculetin, with which having a cholesterol fall, blood vessel reinforcement, and an antioxidation operation is known especially therefore (Chem.Ber., 120,373 (1987)).

[0002]

[Description of the Prior Art]

Conventionally, as an approach of manufacturing 3, the 4-dihydro-4-permutation -6, and 7-methylene dioxy coumarin from sesamol, the approach of carrying out the pyrogenetic reaction of sesamol and the 3 and 3-diethoxy ethyl propionate is indicated under the phosphoric-acid existence of an excessive amount (J. 27 Org.Chem., 3083 (1962)). However, this approach of the yield of the specified substance is as insufficient as 65%. Moreover, since the superfluous phosphoric acid is used, there is a problem as industrial manufacturing methods, such as a lot of water being required for acquisition of the specified substance, and being processed by that productivity worsens for this reason, and a lot of acid waste fluid.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention]

This invention, i.e., the above-mentioned trouble, is solved, and the process of simple 3, the 4-dihydro-4-permutation -6, and 7-methylene dioxy coumarin is offered by high yield.

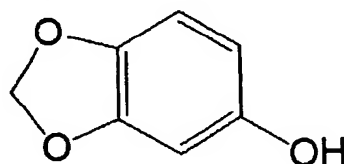
[0004]

[Means for Solving the Problem]

The technical problem of this invention is sesamol shown by the formula (1) under existence of an acid,

[0005]

[Formula 4]

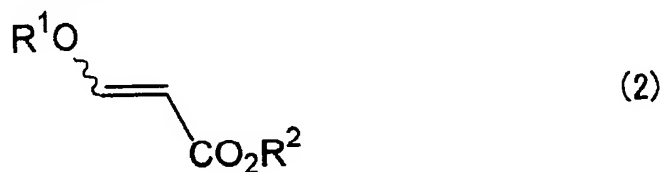


(1)

It is characterized by making the 3-alkoxy acrylic ester shown by the general formula (2) react in an organic solvent,

[0006]

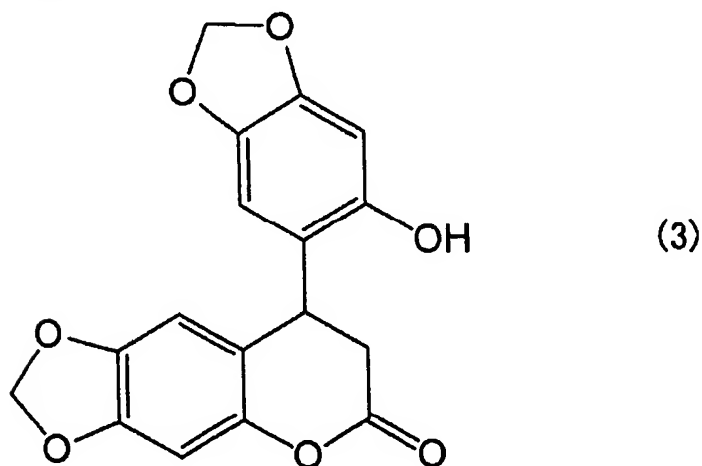
[Formula 5]



(R1 and R2 show the alkyl group of the carbon atomic numbers 1-12, a cycloalkyl radical, an aryl group, and an aralkyl radical (these radicals contain various isomers) among a formula.)
The process of 3 and the 4-dihydro-4-permutation -6 which are shown by the formula (3), and 7-methylene dioxy coumarin is solved.

[0007]

[Formula 6]



[0008]

[Embodiment of the Invention]

As an organic solvent used for this invention, for example Toluene, a xylene, Aromatic hydrocarbon, such as ethylbenzene and a cumene; A chlorobenzene, Halogenated-aromatics hydrocarbons, such as a bromobenzene and a dichlorobenzene; A methylene chloride, Halogenated aliphatic hydrocarbon, such as chloroform, a carbon tetrachloride, a dichloroethane, and dibromoethane; Diethylether, Ether, such as diisopropyl ether, dibutyl ether, and a tetrahydrofuran; An acetone, 2-butanone, 3-pentanone, 2-pentanone, 4-methyl-2-pentanone, Ureas, such as amides;1, such as ketones; N.N-dimethylformamide [, such as cyclopentanone and a cyclohexanone,] and 1-methyl-2-pyrrolidone, and 3-dimethyl-2-imidazolidone; although carbonates, such as dimethyl carbonate and diethyl carbonate, are mentioned It is aromatic hydrocarbon or halogenated aliphatic hydrocarbon preferably, and they are toluene and a methylene chloride still more preferably.

[0009]

Although especially limitation is not carried out, the 1-50ml of the amount of said organic solvent used is 3-25ml still more preferably preferably to sesamol 1g. Moreover, independent or two sorts or more may be mixed and used for these solvents.

[0010]

Although especially the acid used in the reaction of this invention is not limited, two or less organic acid is suitably used for a mineral acid and/or electric dissociation exponent. in addition, electric dissociation exponent (acid dissociation constant) indicated to this invention -- author:Hajime Koga, the Koga knob child, and Ando ** the 3rd ** of an "organic chemistry glossary", and Asakura Publishing (1995) -- it is a value based on P169-175.

As the above-mentioned mineral acid, although a sulfuric acid, a hydrochloric acid, a nitric acid, or a phosphoric acid is mentioned, it is a sulfuric acid preferably.

Moreover, electric dissociation exponent is suitably used for trifluoroacetic acid, methansulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, etc. as two or less organic acid.

The 0.005-10 mols of the amount of the above-mentioned acid used are 0.01-2 mols still more preferably, preferably to one mol of sesamol.

[0011]

In the 3-alkoxy acrylic ester shown by said formula (1) They are that R1 and R2 are the same or the radical which does not participate in the reaction which may differ and may have a substituent. For example, a methyl group, an ethyl group, a propyl group, butyl, a pentyl radical, a hexyl group, The alkyl group of the carbon numbers 1-10, such as a heptyl radical, an octyl radical, a nonyl radical, and a decyl group, (these radicals contain various isomers); A cyclo propyl group, Cyclo butyl, a cyclopentyl group, a cyclohexyl radical, a cyclo octyl radical, The cycloalkyl radical of the carbon numbers 3-10, such as a cycloheptyl radical, a cyclo octyl radical, a cyclo nonyl radical, and a cyclodecyl radical; A phenyl group, The aryl group of the carbon numbers 6-10, such as a tolyl group, a xylyl group, and a naphthyl group, (these radicals contain various isomers); the aralkyl radical (these radicals contain various isomers) of the carbon numbers 7-12, such as benzyl, a phenylethyl radical, and a phenylpropyl radical, is mentioned. In addition, as the aforementioned desirable mode of R1 and R2, both R1 and R2 are methyl groups.

[0012]

Although especially limitation is not carried out, the amount of the aforementioned 3-alkoxy acrylic ester used is 0.5-10 mols preferably to one mol of sesamol, and is 0.5-5 mols still more preferably.

[0013]

This invention is performed into the mixed liquor of sesamol and a solvent by the approach of adding 3-methoxy acrylic ester and an acid in inert gas ambient atmospheres, such as nitrogen or an argon. 0-200 degrees C of reaction temperature in that case are 10-130 degrees C still more preferably preferably.

[0014]

Although the reaction of this invention is usually performed under ordinary pressure, as long as it is required, you may carry out under pressurization or reduced pressure.

[0015]

A product can be easily acquired by filtering the crystal which deposited for example, after reaction termination, and separation purification is carried out by general approaches, such as a column chromatography and recrystallization.

[0016]

[Example]

Next, although an example is given and this invention is explained concretely, the range of this invention is not limited to these.

It asks for the yield of 3, the 4-dihydro-4-permutation -6, and 7-methylene dioxy coumarin according to a degree type. In addition, high performance chromatography (HPLC) performed analysis.

[0017]

[Equation 1]

3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンの収率 (%)

= (3, 4-ジヒドロ-4-置換-6, 7-メチレンジオキシクマリンのmol数)

÷ (仕込みセサモールのmol数) × 2

[0018]

Example 1

The 25ml three-neck flask was made to dissolve sesamol 1.38g (10mmol) in balance picking and toluene 10ml. After adding 1.16g (10mmol, 1.0Eq) of 3-methoxy methyl acrylates, stirring, 0.098g (1mmol, 0.1Eq) of concentrated sulfuric acid was added. The depositing crystal was filtered after stirring at 25 degrees C for 5 hours. Reduced pressure drying of the filtration object was carried out, and 1.634g of white crystals was obtained. The isolation yield of 3, 4-dihydro-4-(3', 4'-methylene dioxy -6'-hydroxyphenyl)-6, and 7-methylene dioxy coumarin was 99.6%.

[0019]

Example 2

The 25ml three-neck flask was made to dissolve sesamol 1.38g (10mmol) in balance picking and toluene 10ml. After adding 1.16g (10mmol, 1.0Eq) of 3-methoxy methyl acrylates, stirring, 0.115g (1mmol, 0.1Eq) of phosphoric acids was added 85%. As a result of stirring at 90 degrees C for 1 hour, sesamol disappeared completely (HPLC analysis). As a result of adding acetonitrile 300ml to reaction mixture, making it homogeneity and carrying out a quantum by HPLC, the yield of 3, 4-dihydro-4-(3', 4'-methylene dioxy -6'-hydroxyphenyl)-6, and 7-methylene dioxy coumarin was 95.4%.

[0020]

Examples 3-7

In the example 1, it reacted like the example 1 except electric dissociation exponent having changed the class of acid to be used into two or less organic acid, and having changed the amount, reaction temperature, and reaction time of an acid. electric dissociation exponent of the result and an organic acid is shown in Table 1.

[0021]

[Table 1]

酸 (当量)		pKa	反応温度 (°C)	反応時間 (hr)	収率 (%)
実施例 3	メタンスルホン酸 0.1	-1.86	60	2	96
実施例 4	メタンスルホン酸 0.1	-1.86	25	8	90
実施例 5	トリフルオロ酢酸 1	0.52	65	16	89
実施例 6	p-トルエンスルホン酸 0.1	1.99	60	0.1	93
実施例 7	p-トルエンスルホン酸 0.1	1.99	25	8	89

注) 酸の当量はセサモールに対する値

[0022]

Example 8

Balance picking and 100ml of methylene chlorides were made to dissolve sesamol 10.00g (72.4mmol) in a 300ml three-neck flask. After adding 16.81g (144.8mmol, 2Eq) of 3-methoxy methyl acrylates, stirring, 1.38g (7.2mmol, 0.1Eq) of p-toluenesulfonic acid was added. The depositing crystal was filtered after stirring at a room temperature for 4 hours. Reduced pressure drying of the filtration object was carried out, and 11.48g of white crystals was obtained. The yield of 3, 4-dihydro-4-(3', 4'-methylene dioxy -6'-hydroxyphenyl)-6, and 7-methylene dioxy coumarin was 97%.

[0023]

The example 1 of a comparison

Balance picking and 23.59g (204.6mmol) of 85-% of the weight phosphoric acids were added for sesamol 1.382g (10mmol) to the 25ml three-neck flask. 1.10g (5.8mmol, 0.58Eq) of 3 and 3-diethoxy ethyl propionates was added stirring.

After stirring for 30 minutes at 25 degrees C, when it stirred at 90 degrees C for 1 hour, sesamol was converted completely (HPLC analysis) and changed to brown and viscous reaction mixture.

35g of ice was filled with reaction mixture after reaction termination, and the depositing brown crystal was ****(ed). As a result of making it dissolve in acetonitrile 300ml, making the acquired crystal into homogeneity and carrying out a quantum by HPLC, the yield of 3, 4-dihydro-4-(3', 4'-methylene dioxy -6'-hydroxyphenyl)-6, and 7-methylene dioxy coumarin was 39%.

[0024]

[Effect of the Invention]

By this invention, sesamol and 3-alkoxy acrylic ester can be made to be able to react, and 3, the 4-dihydro-4-permutation -6, and 7-methylene dioxy coumarin can be manufactured by high yield.

[Translation done.]

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.